



# CREATINA QUINASE MB/ (CK-MB)

## Indicações

O teste i-STAT® CK-MB é um teste de diagnóstico *in vitro* para a medição quantitativa da massa MB de creatina-quinase em sangue completo ou em amostras de plasma. As medições CK-MB podem ser usadas como ajuda no diagnóstico e no tratamento do enfarte do miocárdio.

## Explicação do método

O cartucho de testes i-STAT CK-MB utiliza o método de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) em dois locais. Os anticorpos específicos para um epitopo exclusivo da sub-unidade da CK-MB, que por conseguinte não se ligam à CK-MM ou à CK-BB, estão localizados num sensor electroquímico fabricado num chip de silicone. Noutro local do chip de silicone do sensor está também depositado um conjugado enzimático de fosfatase alcalina/anticorpo específico de um epitopo na sub-unidade B da creatina quinase. A especificidade do conjugado anticorpo à sub-unidade B permite ao conjugado reconhecer a CK-MB e a CK-BB, mas não a CK-MM. A amostra de sangue total ou de plasma entra em contacto com os sensores, permitindo a dissolução do conjugado enzimático na amostra. A CK-MB na amostra fixa-se com a fosfatase alcalina, sendo arrastada para a superfície do sensor electroquímico durante um período de incubação de, aproximadamente, três minutos. Procede-se à lavagem dos sensores para retirar a amostra, assim como o conjugado enzimático em excesso. No fluido de lavagem encontra-se um substrato para a enzima de fosfatase alcalina. A enzima ligada ao complexo tipo “sandwich” de anticorpo/antígeno/anticorpo cinde o substrato libertando um produto detectável electroquimicamente. O sensor electroquímico (amperimétrico) mede este produto enzimático que é proporcional à concentração de CK-MB presente na amostra.

## Conteúdo

Cada cartucho i-STAT CK-MB contém uma entrada para amostras, sensores para detectar a CK-MB conforme anteriormente, e todos os reagentes necessários para realizar o teste. O cartucho contém um tampão e conservantes. Em seguida é apresentada uma lista dos ingredientes reactivos:

Ingrediente reactivo	Origem biológica	Quantidade mínima
Conjugado de fosfatase alcalina/anticorpo	IgG de murino : Intestino bovino	0,013 µg
IgG	IgG de caprino : IgG de murino	4 µg
Fosfato aminofenil de sódio	Não aplicável	0,9 mg
Heparina	Intestino porcino	0,45 IU

### **Rastreabilidade metrológica**

O teste da creatina quinase-MB (CK-MB) do Sistema i-STAT mede a concentração em massa da quantidade de substância de creatina quinase-MB no plasma ou na fracção plasmática de sangue total venoso (dimensão ng/mL) para utilização em diagnóstico *in vitro*. Os valores de creatina quinase-MB atribuídos aos controlos do Sistema i-STAT estão relacionados com o calibrador da American Association of Clinical Chemists (recombinante humana da CK-MB da AACC fornecida pela Seradyn Inc.) para a standardização de análises em massa de creatina quinase. Os controlos e materiais de verificação da calibração do Sistema i-STAT são validados para serem utilizados apenas com o Sistema i-STAT e os valores atribuídos não podem ser comutáveis com outros métodos. Para mais informações relativamente à rastreabilidade metrológica, contactar a Abbott Point of Care Inc.

### **Intervalo reportável**

O teste i-STAT CK-MB irá apresentar resultados no intervalo de 0,00 a 150,0 ng/mL (µg/L). As amostras acima do intervalo reportável irão apresentar o resultado “>150,0 ng/mL” no visor do analisador.

### **Intervalo de referência**

As amostras de sangue total e plasma de 161 dadores aparentemente saudáveis foram analisadas em duplicado utilizando três lotes diferentes de cartuchos i-STAT CK-MB. O intervalo de 0 a 95% dos resultados abrangeu valores entre 0,00 ng/mL (µg/L) a 3,5 ng/mL (µg/L).

**Nota:** Cada instituição deverá estabelecer o seu próprio intervalo de referência utilizando o ensaio i-STAT CK-MB.

### **Importância clínica**

A massa de CK-MB tem sido reportada como útil para o diagnóstico de enfarte do miocárdio, reenfarte, e para o dimensionamento do enfarte.

Para tirar o máximo proveito a nível do diagnóstico, um marcador cardíaco deverá ser específico deverá ser específico para o tecido cardíaco, deverá ser rapidamente libertado na corrente sanguínea com uma relação proporcional entre o grau de lesão do miocárdio e o nível medido do marcador, e deverá manter-se no sangue durante um período de tempo suficiente para apresentar uma janela de tempo de diagnóstico conveniente.<sup>1</sup>

A creatina quinase (CK) é uma enzima dimérica que se encontra principalmente no tecido cerebral e muscular. Existem 3 isoformas de creatina quinase: BB, MM e MB. BB encontra-se principalmente no cérebro. Os músculos esqueléticos contêm sobretudo a isoforma MM, com vestígios de MB (estimativas de 1-4% de actividade da CK). Os músculos cardíacos também contêm sobretudo a isoforma MM, mas apresentam quantidades mais elevadas de MB, geralmente cerca de 20% de actividade de CK.<sup>2</sup> O soro de indivíduos saudáveis contém geralmente a isoforma MM e uma pequena quantidade da isoforma MB. A CK-MB pode ser libertada para a corrente sanguínea através de uma série de acções, incluindo lesão do músculo-esquelético e lesões no miocárdio.

O aumento de CK-MB na corrente sanguínea ocorre entre 4-6 horas após o enfarte do miocárdio (EM). A concentração atinge o seu máximo após aproximadamente 24 horas e retorna ao seu valor basal após 36-72 horas. Como o nível de CK-MB não é influenciado apenas pela parte cardíaca, os resultados de um único teste não são indicadores de um enfarte do miocárdio (EM). Geralmente, um EM é diagnosticado com base no padrão das análises de CK-MB efectuadas a cada 3 horas, durante um período de 6 a 9 horas, ou a cada 6 ou 8 horas durante um período de 24 horas.

Embora as troponinas cardíacas específicas, a troponina I (cTnI) e troponina T (cTnT), sejam agora consideradas como sendo os marcadores bioquímicos preferidos na avaliação de síndromes coronárias agudas (SCA) incluindo o enfarte do miocárdio com elevação do segmento ST e enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST e angina instável, a CK-MB pode também ser utilizada como um marcador secundário que contribui para o diagnóstico do enfarte do miocárdio e para a avaliação do grau de necrose do miocárdio. Uma vez que os baixos níveis de CK-MB podem ser detectados no sangue de indivíduos saudáveis, qualquer valor de CK-MB acima do percentil 95 pode ser indicador de um certo grau de necrose do miocárdio.<sup>1</sup> Cada instituição deverá estabelecer o seu próprio intervalo de referência para a respectiva população de pacientes e este intervalo deverá ser utilizado para determinar um indicador limite apropriado de enfarte agudo do miocárdio (EAM).

O documento consensual da European Society of Cardiology / American College of Cardiology refere que num cenário clínico de reenfarte a CK-MB poderá revelar-se mais útil para a monitorização do EM do que a troponina cardíaca I (cTnI) ou troponina cardíaca T (cTnT), porque a CK-MB permanece elevada durante apenas 2-4 dias após um EM, contrastando com o período de até 5 dias da cTnI ou de 10 dias da cTnT.<sup>3,4,5,6,7</sup> Estudos clínicos demonstraram igualmente uma estreita relação entre a extensão da lesão do miocárdio (dimensão do enfarte) após um EM e as concentrações em massa elevadas de CK-MB sérica.<sup>8</sup> Do mesmo modo, foram observadas correlações significativas entre a dimensão do enfarte prevista através da CK-MB e através de ecocardiografia ventricular esquerda.<sup>8</sup>

Outros estados que envolvam lesões ao músculo esquelético, como acidentes, traumatismo fechado, queimaduras graves, e exercício físico intenso ou distúrbios miopáticos, como a miocardite, que não são secundários à doença arterial coronária isquémica também podem causar lesões no músculo esquelético e no miocárdio e existe a possibilidade de causarem elevações nas concentrações sanguíneas de CK-MB. Estes estados deverão ser tidos em conta no processo de interpretação dos resultados, e o nível de CK-MB deverá ser utilizado em conjunto com os sinais, sintomas clínicos, historial clínico do paciente e alterações no ECG.<sup>1,9</sup>

### **Características de desempenho**

Foram recolhidos resultados de precisão em vários locais, como a seguir se descreve. Foram analisados diariamente duplicados de cada controlo durante um período de 20 dias de cada um dos três lotes de cartuchos, resultando num total de 120 réplicas. As estatísticas médias são apresentadas abaixo.

Os resultados de comparação dos métodos foram recolhidos usando o protocolo EP9-A2 do CLSI.<sup>10</sup> As amostras de sangue venoso foram colhidas em tubos de vácuo heparinizados e foram analisadas em duplicado no Sistema i-STAT. Centrifugou-se uma parte da amostra, e o plasma separado foi analisado em duplicado através do Sistema i-STAT e do método comparativo, no espaço de 1 hora após a colheita.

Efectuou-se uma análise de regressão de Deming<sup>11</sup> para a primeira réplica de cada amostra. Na tabela de comparação dos métodos,  $n$  é o número de amostras no primeiro conjunto de resultados,  $S_{xx}$  e  $S_{yy}$  referem-se a estimativas de imprecisão com base nos duplicados dos métodos comparativo e i-STAT, respectivamente.  $S_{y.x}$  é o erro padrão da estimativa e  $r$  é o coeficiente de correlação.\*

As comparações dos métodos poderão variar de local para local devido a diferenças no manuseamento das amostras, calibração dos métodos comparativos e outras variáveis específicas dos locais.

Os estudos de interferência basearam-se na directiva EP7-A do CLSI.<sup>12</sup>

\*O aviso habitual relativamente à utilização de análise de regressão é aqui resumido como lembrança. Para qualquer analito, "se os dados se situarem num intervalo estreito, as estimativas dos parâmetros de regressão são relativamente imprecisas e poderão induzir em erro. Desta forma, as previsões efectuadas a partir destas estimativas poderão ser inválidas",<sup>10</sup> O coeficiente de correlação,  $r$ , pode ser usado como um guia para avaliar a adequação do intervalo do método comparativo na superação deste problema. Como orientação, o intervalo de resultados pode ser considerado adequado se  $r > 0,975$ .

### **Resultados de precisão (ng/mL)**

<b>Controlo de Plasma</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>% CV</b>
Nível 1	5,9	0,7	11,9
Nível 2	25,8	2,7	10,4
Nível 3	90,1	9,0	10,0

### **Comparação dos métodos (ng/mL)**

	<b>Abbott AxSYM</b>
n	263
Sxx	1,84
Syy	2,66
Declive	1,01
Inter-secção	-0,19
Sy.x	3,98
Xmin	0,04
Xmax	224
r	0,994

### **Sensibilidades analíticas**

A sensibilidade do método CK-MB é de 0,6 ng/mL, representando o nível de CK-ME mais baixo que pode ser distinguido de zero. A sensibilidade analítica é definida como dois desvios padrão associados a um calibrador zero. A sensibilidade analítica foi calculada utilizando um material de controlo com < 1 ng/mL CK-MB durante um estudo de precisão de 20 dias, no qual foram testados em duplicado três lotes separados de cartuchos de teste CK-MB utilizando 6 analisadores i-STAT 1 Analyser para um total de 120 resultados de testes.

### **Especificidade analítica**

O método CK-MB é específico para a isoenzima MB da creatina quinase. Após a análise das proteínas musculares seguintes considerou-se que estas têm um efeito sem significado em relação à CK-MB medida.

<b>Agente de reacção cruzada</b>	<b>Concentração</b>	<b>Percentagem de reactividade cruzada</b>
CK-MM (esquelética)	10000 ng/mL	Não detectável
CK-BB (cerebral)	100 ng/mL	Não detectável

### **Recuperação**

A linearidade da diluição do teste i-STAT CK-MB foi estudada utilizando amostras de sangue total heparinizado e plasma obtidas a partir de 3 dadores separados. Para cada dador, foram preparadas uma amostra original negativa para CK-MB e uma amostra contendo CK-MB. Este processo resultou em três amostras de sangue total positivas para CK-MB que foram, em seguida, analisadas em duplicado para cada um dos três lotes de cartuchos i-STAT CK-MB separados. Estas amostras de sangue total foram, em seguida, diluídas utilizando um volume igual do sangue total original não processado e analisadas em duplicado. A recuperação de CK-MB foi calculada a partir destes resultados do sangue total.

O plasma obtido a partir destes três dados foi combinado em volumes iguais, resultando em todas as combinações par a par (pairwise). Estas combinações foram então analisadas em duplicado para cada um dos três lotes de cartuchos i-STAT CK-MB separados. A recuperação CK-MB para cada par foi calculada utilizando a média dos 6 resultados. A percentagem de recuperação está listada nas Tabelas seguintes.

### **Sangue total**

<b>Amostra</b>	<b>Concentração (ng/mL)</b>	<b>Concentração diluída (ng/mL)</b>	<b>% de recuperação</b>
A	73,24	40,73	108,7%
B	8,90	6,07	101,5%
C	47,74	26,91	109,3%

### **Plasma**

<b>Amostra</b>	<b>Concentração (ng/mL)</b>	<b>Concentração diluída (ng/mL)</b>	<b>% de recuperação</b>
A	73,24	—	—
B	8,90	—	—
C	47,74	—	—
A+B	—	42,17	102,7%
B+C	—	30,85	108,9%
A+C	—	63,95	105,7%

### **Limitações do teste**

A frequência de resultados suprimidos é afetada pela pressão atmosférica. As taxas de resultados suprimidos podem aumentar em altitudes elevadas (diminuição da pressão barométrica) e podem tornar-se persistentes se os testes forem efetuados a mais de 2286 metros acima do nível do mar. Quando não for aceitável a supressão de resultados, a i-STAT recomenda que esteja disponível um método de teste alternativo.

As amostras de pacientes que estiveram em contacto com animais ou que receberam procedimentos terapêuticos ou de diagnóstico que incluíam imunoglobulinas ou reagentes derivados de imunoglobulinas podem conter anticorpos, por exemplo, HAMA ou outros anticorpos heterófilos, que podem interferir com os imunoensaios e produzir resultados erróneos.<sup>13-19</sup> Foi apresentada a geração de anticorpos potencialmente interferentes como resposta a infecções bacterianas.<sup>13</sup> Embora este produto contenha reagentes que minimizam o efeito destes interferentes e algoritmos de CQ concebidos para detectar os respectivos efeitos, a possibilidade de interferências que provoquem resultados erróneos deverá ser cuidadosamente avaliada nos casos em que existam inconsistências nas informações clínicas.

As amostras parcialmente coaguladas poderão resultar em leituras elevadas de CK-MB e acima do intervalo de referência, assim como em erros nos códigos de verificação de qualidade. Para evitar que tal aconteça, durante a colheita da amostra de sangue total num tubo de colheita heparinizado, a amostra deverá ser suavemente invertida pelos menos 10 vezes para garantir uma dissolução uniforme do anticoagulante de heparina.

As amostras extremamente hemolisadas poderão originar uma redução da actividade da fosfatase alcalina, resultando numa detecção reduzida de CK-MB, num aumento das bases de análise e/ou códigos de verificação de qualidade.

Demonstrou-se que hematócritos no intervalo de 0 -70 % PCV não afectam os resultados. As amostras com níveis de hematócritos acima deste intervalo demonstraram aumentos na imprecisão dos testes e códigos de verificação de qualidade.

O analisador deve permanecer numa superfície plana, com o visor voltado para cima durante a realização do teste. Qualquer movimento no analisador durante a análise poderá aumentar a frequência de resultados suprimidos ou códigos de verificação de qualidade. Os testes podem ser efectuados com o analisador portátil colocado no downloader/recharger.

### **Testes de interferência**

As substâncias seguintes revelaram ter um efeito pouco significativo (inferior a 10%) no método CK-MB, quando adicionadas a um “pool” de plasma contendo aproximadamente 20 ng/mL da isoenzima MB da creatina quinase, às concentrações indicadas

<b>Composto</b>	<b>Nível de teste (<math>\mu</math>mol/L excepto quando indicado em contrário)</b>
Acetaminofeno	1660
Alopurinol	294
Ampicilina	152
Acido ascórbico	227
Ácido acetil-salicílico	3330
Atenolol	37,6
Cafeína	308
Captopril	23
Cloramfenicol	155
Diclofenac	169
Digoxina	6,15
Dopamina	5,87
Enalaprilat	0,86
Eritromicina	81,6
Furosemida	181
Heparina de sódio	90 U/mL
Ibuprofeno	2425
Dinitrato de isosorbido	636
Metildopa	71
Nicotina	6,2
Nifedipina	1156
Fenitoína	198
Propranolol	7,71
Ácido salicílico	4340
Teofilina	222
Verapamil	4,4
Varfarina	64,9

## Referências

1. Braunwald, E, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002, 40: 1366-1374.
2. D.W. Moss, A.R. Henderson, "Enzymes" in *Tietz Textbook of Clinical Chemistry – Second Edition*, C.A. Burtis and E.R. Ashwood, eds. (Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994).
3. Apple FS, Murakami MA. Cardiac Troponin and Creatine Kinase MB Monitoring during In-Hospital Myocardial Reinfarction, *Clin Chem* 2005, 51(2): 460-463.
4. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000, 36: 970-1062.
5. Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction defined – a consensus document of the joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000, 36: 959-969.
6. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, Naslund U, Apple FS, Galvani M, et al. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000, 102: 1216-1220.
7. Newby LK, Alpert JS, Ohman EM, Thygesen K, Califf RM. Changing the diagnosis of acute myocardial infarction: implications for practice and clinical investigations. *Am Heart J* 2002, 144: 957-980.
8. Apple FS, Sharkey SW, Falahati A, Murakami MA, Mitha N, Christensen D. Assessment of left ventricular function using serum cardiac troponin I measurements following myocardial infarction. *Clinica Chimica Acta* 1998, 272: 59-67.
9. A.S. Maisel, "Point-of-Care Diagnosis and Management of Myocardial Infarction and Congestive Heart Failure" in *Principles & Practice of Point-of-Care Testing*, G.J. Kost, ed. (Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002).
10. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline – Second Edition*. CLSI document EP9-A2 [ISBN 1-56238-472-4]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA 2002.
11. P.J. Cornbleet and N. Gochman, "Incorrect Least-Squares Regression Coefficients in Method-Comparison Analysis," *Clinical Chemistry* 25:3, 432 (1979).
12. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline*. CLSI document EP7-A [ISBN 1-56238-480-5]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA 2002.
13. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Immunoassay Interference by Endogenous Antibodies; Proposed Guideline*. CLSI document I/LA30-P (ISBN 1-56238-633-6) Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-4898 USA, 2007.
14. Bjerner et al. Immunometric Assay Interference: Incidence and Prevention. *Clin. Chem.* 2002; 48:613.
15. Kricka, Interferences in Immunoassays - Still a Threat. *Clin. Chem.* 2000; 46:1037.
16. Schroff et al. Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Res.* 1985; 45:879.
17. Primus et al. "Sandwich"-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy. *Clin. Chem.* 1988: 34:261.
18. Nahm et al. Heteroantibody: phantom of the immunoassay. *Clin. Chem.* 1990; 36:829.
19. Boscata et al. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin. Chem.* 1988: 34:27.

i-STAT é uma marca comercial registrada de Abbott Group of Companies em várias jurisdições.



Abbott Point of Care Inc.  
Abbott Park, IL 60064 • USA

**EC REP**

Emergo Europe  
Prinsessegracht 20  
2514 AP The Hague  
The Netherlands



**IVD**

©2018 Abbott Point of Care Inc. All rights reserved. Printed in USA